AUS DER PHYSIOLOGISCH-CHEMISCHEN ANSTALT DER
UNIVERSITÄT BASEL (VORSTEHER PROF. DR. K. SPIRO)

KALIUMJODID UND BLEISALZE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

WOLF EISNER
VON BASEL

LEIPZIG
F. C. W. VOGEL
1924

Sonderabdruck aus dem „Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie". CII. Bd., 5./6. Heft

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Herrn Professor Dr. K. SPIRO.

AUS DER PHYSIOLOGISCH-CHEMISCHEN ANSTALT DER
UNIVERSITÄT BASEL (VORSTEHER PROF. DR. K. SPIRO)

KALIUMJODID UND BLEISALZE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

WOLF EISNER
VON BASEL

LEIPZIG
F. C. W. VOGEL
1924

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Zu den wenigen therapeutischen Maßnahmen, denen ganz präzise formulierbare chemische Vorstellungen zugrunde liegen, gehört die Entgiftung der Bleisalze durch Jodide.

Bekanntlich war es M. Melsens[1]), der im Jahre 1843 mit dem Arzte Guillot zusammen als erster Kaliumjodid gegen die chronische Bleivergiftung empfohlen hat, und der seine Überlegungen mit folgenden Worten formuliert hat:

»La médication par l'iodure de potassium cherche à rendre solubles des composés métalliques fixés par l'économie, et à les rendre ainsi propres à être repris par le sang, puis à être rejetés au dehors.«

Sowohl die klinische Anwendung des Kaliumjodids als auch die theoretischen Überlegungen Melsens' wurden in der Folgezeit lebhaft diskutiert, da einerseits bei der enormen Häufigkeit der Bleivergiftung das Interesse für die vorgeschlagene Therapie sehr groß war, andererseits die Reaktionsfolge nicht ganz durchsichtig ist, da Kaliumjodid auf Bleisalze je nach der Konzentration sowohl fällend als auch lösend wirkt. In der Praxis hat sich die Empfehlung jedenfalls gehalten. Wenn sie auch nicht überall begeisterte Zustimmung gefunden hat, so ist sie doch so weit anerkannt, daß kein Lehrbuch bei der Besprechung der Bleivergiftung und ihrer Behandlung das Kaliumjodid unerwähnt läßt. Die modernen Lehrbücher empfehlen das Kaliumjodid fast ausnahmslos[2]).

---

1) M. Melsens, Annal. de chim. et de physique, série 3, tome 26.

2) W. Mayer im Handbuch der Therapie von Penzoldt u. Stinzing. — A. Strümpell, Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie. — W. His, Lehrbuch der inneren Medizin von Mering-Krehl. — E. Poulsson, Lehrbuch der Pharmakologie.

Experimentelle Untersuchungen haben einwandfrei ergeben, daß bei mit Blei vergifteten Tieren Kaliumjodid die Ausscheidung von Blei im Harne steigert. Wenn auch verschiedentlich das Auftreten von Blei im Harn während des Verlaufs der experimentellen Bleivergiftung geleugnet worden ist (Prevost-Binet[1]), so haben doch auch wieder Untersuchungen aus neuester Zeit mit feineren Methoden erwiesen, daß die Ergebnisse der Untersuchungen von Ellenberger und Hofmeister[2]) zu Recht bestehen, und daß Zufuhr von Kaliumjodid die ausgeschiedene Bleimenge erhöht[3]). Annuschat[4]) hat schon vor Jahrzehnten auf der Naunyn'schen Klinik in Königsberg bei einer Patientin den Harn auf Blei untersucht und konnte nach längerem Gebrauch von Kaliumjodid Bleimengen quantitativ bestimmen, während vor der Therapie auch qualitativ kein Blei nachzuweisen war.

Die chemischen Anschauungen Melsens' waren bis in die jüngste Zeit Gegenstand lebhaftester Diskussion. Er hatte durch Versuche an sich selbst festgestellt, daß der menschliche Körper Kaliumjodid in reichlicher Menge ohne Beschwerden erträgt, daß diese sehr rasch nach der Aufnahme im Harn erscheinen, und deshalb folgendes als Ziel der Therapie hingestellt: »Rendre solubles les composés métalliques que l'économie peut garder et en faciliter l'excrétion en les associant à un corps qu'elle puisse éliminer avec la plus grande facilité.«

Die Diskussion drehte sich hauptsächlich um die Frage, ob die fällende oder die lösende Wirkung des Kaliumjodids die günstigen Erfolge zeitigte. Binz[5]) z. B. erklärt sie durch die Löslichkeit der Blei-Eiweißverbindung im Kaliumjodid. Doch kann sein entsprechender Reagenzglasversuch kaum in dieser Richtung gedeutet werden. Er setzt zu zwei Gläschen, in denen sich Bleialbuminate befinden, ein halbes Gramm KCl, bzw. KJ, molekular also vom Jodid weniger als die halbe Menge von der des Chlorids. Das mit dem Chlorid behandelte Albuminat gibt beim Erwärmen eine Eiweißfällung, das entsprechende jodidhaltige nicht. Nun ist aber Bleichlorid in einem Überschuß von Kaliumchlorid löslich, überhaupt auch schon in Wassser löslich (bei 100° bis zu 3,3%). Es enthält daher die chloridhaltige Probe einen Überschuß von Bleiionen in Lösung und diese können natürlich Eiweiß koagulieren, da ja gerade das Bleiion nach den

1) Revue médicale de la Suisse Romande 1889, Bd. 9.

2) Archiv für wiss. und prakt. Tierkunde 1884, Bd. 10.

3) Hanzlik, McIntyre, Presho, Proc. of the soc. f. exp. biol. and med. 1922, Bd. 19, Nr. 4.

4) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1879, Bd. 10.

5) Binz, Lehrbuch der Arzneimittellehre.

Untersuchungen von F. Hofmeister[1]) ein ausgezeichnetes Eiweißfällungsmittel ist. Das Jodid dagegen fällt das Blei so stark, daß nur noch eine geringe Menge in Lösung bleibt und verhindert dadurch eine Fällung des Eiweißes durch das Blei.

Buchheim[2]) dagegen lehnt das Kaliumjodid ab: »Man hat zwar geglaubt, in dem Jodkalium ein Mittel zu besitzen, welches imstande sei, das Blei wieder aus dem Körper zu entfernen, indem es mit diesem ein in Wasser leicht lösliches Doppelsalz bilde. Ein solches Doppelsalz existiert jedoch gar nicht, und selbst wenn es bestände, würde es sich doch im Körper nicht bilden können. Die Behandlung der Bleikranken mit Jodkalium erscheint daher als unnütz.«

Scremin[3]) geht in einer erst kürzlich in diesem Archiv veröffentlichten Arbeit von der Annahme aus, daß Blei sich im Organismus als Phosphat, Karbonat oder Sulfat befindet, und er findet nun im Reagenzglas in voller Übereinstimmung mit den Löslichkeitsangaben der Literatur, daß Bleijodid sich aus Bleiphosphat und Bleikarbonat in nachweisbarer Menge nicht bilde, aus dem Sulfat nur bei großem Überschuß von Kaliumjodid. Tierexperimente entsprachen ganz den Erwartungen aus den Reagenzglasversuchen. Wurden z. B. Tieren an verschiedenen Stellen des Organismus verschiedene Bleisalze eingespritzt, in Suspension oder in wässeriger Lösung, und wurde gleichzeitig Kaliumjodid in den Organismus eingeführt, so gelang der Nachweis des gelben Bleijodids nicht; wurde PbJ_2 selbst eingeführt, so verwandelte es sich bald in andere unlösliche Bleiverbindungen. Scremin schließt daraus, daß die Jodide mit den Bleiverbindungen, welche sich in den Geweben befinden, chemisch nicht reagieren können. Die behauptete therapeutische Wirkung der Jodide bei chronischer Bleivergiftung sei auf die Beschleunigung des Stoffwechsels zurückzuführen.

Hingegen erheben sich sofort zwei Bedenken: Erstens trifft die Screminsche Behauptung nicht für alle im Organismus in Betracht kommenden Bleiverbindungen zu; Bleioleat z. B. reagiert noch mit Jodkalium, eine Tatsache, die bei der auch toxikologisch hervortretenden Lipotropie der Bleisalze mit von besonderer Wichtigkeit zu sein scheint (s. unten).

Zweitens kann von einer »Beschleunigung des Stoffwechsels« durch Kaliumjodid nach neuerer Auffassung kaum die Rede sein.

---

1) Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 1.
2) Buchheim, Lehrbuch der Arzneimittellehre 1878.
3) Scremin, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 99.

Nach H. H. Meyer[1]) kommt Stoffwechselwirkung im gewöhnlichen Sinne dem Jod nicht zu: »Weder das Experiment am Tier, noch der Stoffwechselversuch am Menschen hat irgendeinen konstanten Einfluß auf den Energie- und Stoffwechsel erkennen lassen.« »Es ergibt sich, daß das Jod nur mittelbar, d. h. durch die Schilddrüse, den Stoffwechsel beeinflußt und zwar in merklichem Grade dann, wenn das Schilddrüsengewebe hypertrophisch, aber funktionell insuffizient ist.«

Es scheint mir nun unerläßlich, vor jeder experimentellen Untersuchung über den Einfluß des Kaliumjodids auf die Bleisalze bei der chronischen Vergiftung, die Ergebnisse zu berücksichtigen, die uns Experimente über das Wesen der chronischen Bleivergiftung gebracht haben, die von Straub[2]) und Erlenmeyer[3]) publiziert worden sind. In einer neuen Versuchsanordnung, deren prinzipieller Fortschritt in der Einführung eines unlöslichen Salzes in den Körper des Versuchstieres liegt (gegenüber den Versuchen von Harnack[4]) z. B.), war es Straub möglich, die eingeführte, die ausgeschiedene und die im Körper festgehaltene Bleimenge quantitativ zu bestimmen, also eine Bilanz des Bleistoffwechsels festzustellen. Diese über lange Zeit ausgedehnten Untersuchungen brachten die überraschende Tatsache, daß 99% der vom ursprünglichen Bleidepot verschwundenen Bleimengen in den Ausscheidungen des Tieres wieder gefunden werden konnten. Um den Organismus zu schädigen, ist es also nicht nötig, daß Blei in den Zellen retiniert wird, es genügt, wenn ein Strom von Blei durch den Körper fließt, oder mit den Worten Straubs: Die Bleikrankheit ist nicht die Folge einer Bleiaufspeicherung in irgendeinem Organ, es handelt sich überhaupt nicht um eine materielle Retention von Gift, also nicht um eine Kumulation von Giftsubstanzen in den kranken Organen, sondern um eine Kumulation von an sich minimalen Insulten bis zum Zusammenbruche des ganzen Organismus.

Es muß also jede Untersuchung über die Wirkung des Kaliumjodids von folgenden, sich aus den Straubschen Untersuchungen ergebenden Grundsätzen ausgehen:

1. In Wasser unlösliche Bleisalze, die mit dem Blute in Berührung sind, führen bei Versuchstieren zu Vergiftung. Nichts widerspricht der Annahme, daß auch bei der chronischen Vergiftung des Menschen das Blei, das in verschiedenen Organen (z. B. im Lymph-

---

1) Meyer und Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie 1920.
2) Straub, Münchner med. Wochschr. 1914, Heft 1.
3) Erlenmeyer, Ztschr. für experim. Path. und Ther.
4) Harnack, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1878, Bd. 9.

gefäßsystem) deponiert gefunden wurde, als Quelle des Bleistromes angesehen werde.

2. Als jeweilen schädliches Agens wirken in einem bestimmten Zeitpunkte nur ganz minimale Bleimengen. Die Therapie hat den Zweck, diese am Ort der Deponierung in Lösung gehenden und mit den Gewebssäften im Körper zirkulierenden Stoffe in unschädlichere Form überzuführen und zu eliminieren. Wie sich aus weiteren Ausführungen ergeben wird, ist diese Folgerung für die Beurteilung der Konzentrationsverhältnisse von ganz besonderem Wert.

3. Jeder Versuch, die therapeutische Wirkung des Kaliumjodids durch Fällung eines unlöslichen Bleijodids zu erklären, muß von vornherein aussichtslos sein. Falls das Salz überhaupt wirkt, so muß dies darauf beruhen, daß Blei in eine gelöste und leicht eliminierbare Form übergeführt wird, und es bestand daher die Aufgabe, zu untersuchen: 1. wie sich Bleiverbindungen bei den in Betracht kommenden Löslichkeitsbedingungen der Körperflüssigkeiten verhalten, 2. wie Alkalijodid diese Verhältnisse ändert, und 3. welche Wirkung auf lebensfähige Zellen sich daraus ergibt.

a) Verhältnisse in molekular-dispersen Lösungen.

Scremins Überlegungen, daß Blei im Organismus Karbonaten, Phosphaten und Sulfaten begegnet, und daß die Bleisalze dieser Anionen in Wasser schwer löslich sind, bestehen natürlich zu Recht. In den Gewebssäften jedoch steht die Löslichkeit von Bleisalzen unter besonderen Bedingungen.

So erhöht zunächst die freie Kohlensäure, die im Blute zweifellos vorkommt[1]) (über 8% der Gesamt-CO_2, die wir mit Hill und Nabarra auf etwa 45 Vol.-% veranschlagen), die Löslichkeit des Bleikarbonats bedeutend, was aus folgender, Abeggs Handbuch[2]) entnommener Tabelle hervorgeht:

Gehalt an CO_2 (mg CO_2/l)	0,0	2,8	5,4	14,4	26,0	43,5	106,0
» » Pb (» Pb/l)	—	6,0	7,0	8,2	9,9	10,9	15,7

PbJ_2, das sich unter einfachen molekularen Verhältnissen aus Bleiion und Jodion bildet, ist allerdings schwer löslich. Ein Überschuß von Kaliumjodid vermag jedoch Bleijodid in Lösung zu bringen, nach der heute ganz allgemein geltenden chemischen Anschauung unter Bildung eines Komplexsalzes. Die Verhältnisse sind von Schreine-

1) Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie 1915, Bd. 1.
2) Abegg, Handb. der anorg. Chemie Bd. 3, Abtlg. 2.

maker[1]) untersucht worden, und es zeigt folgende, ebenfalls dem Abeggschen Handbuch entnommene Tabelle, wie die Löslichkeit des Bleijodids bei Erhöhung der KJ-Konzentration steigen kann:

Konz. KJ Mol./l . .	1,54	2,0	3,0	4,0
Ionisationsgrad des KJ	0,785	0,775	0,735	0,68
Mol. PbJ_2/l	0,000917	0,0155	0,0300	0,04755

$t = 25°$.

Im Reagenzglasversuch bestätigt sich diese bekannte Tatsache ohne weiteres.

Es zeigt sich aber auch, daß ein allerdings beträchtlicher Überschuß von Blei das Jodid ebenfalls wieder löst. Am leichtesten gelang mir die Reaktion mit einem Überschuß von Bleinitrat.

Es handelt sich um eine allgemeine Eigenschaft der Bleihalogenide. Schon Melsens hat seinerzeit zu beobachten geglaubt, daß Arbeiter, die kochsalzreiche Kost zu sich nahmen, weniger unter der Bleivergiftung zu leiden hatten, als ihre unter sonst gleichen Verhältnissen lebenden und arbeitenden Kameraden. Daß prinzipiell Chlorionen ebenso wirken wie Jodionen, ist möglich, immerhin ist nach chemischen Erfahrungen wahrscheinlich, daß eine Komplexbildung mit dem Jodion leichter vor sich geht. Bei der prinzipiellen Bedeutung dieser Frage sollte ein Versuch Aufklärung bringen.

Versuch.

6,5 g NaCl und 20,7 g NaJ werden in je 25 ccm Wasser gelöst, zu jeder Lösung 50 mg $PbCO_3$ als Bodenkörper gegeben, beide Lösungen 4 Stunden lang geschüttelt und nach 24 Stunden der Bleigehalt nach folgendem Verfahren bestimmt: Im H_2S-Strome wird das Blei als Sulfid in schwach saurer Lösung gefällt, nach dem Abstumpfen in essigsaurer Lösung mit K_2CrO_4 in $PbCrO_4$ übergeführt, der Niederschlag zentrifiguriert, die überstehende Lösung abgesaugt, mit H_2O aufgefüllt und dies so oft wiederholt, bis die überstehende Lösung keine Reaktion mit Silbernitrat mehr gibt. Der Bleichromatniederschlag wird in Salzsäure gelöst, zu der Lösung KJ m/10 zugesetzt und mit m/10 $Na_2S_2O_3$ titriert.

Es findet sich in der Cl-haltigen Lösung kein Blei, in der J-haltigen dagegen 22,15 mg Pb.

Es ist also in dieser Hinsicht das Jodid dem Chlorid weit überlegen.

Eine Affinität des Bleies zu den Lipoiden ist in der Literatur öfters angenommen und seine spezifische Giftigkeit darauf mit guten

---

1) Zitiert nach Abegg, a. a. O.

Gründen zurückgeführt worden. Es ist nun interessant, daß ganz im Gegensatz zu den schwer löslichen Bleisalzen, deren Bildung im Körper wir nach Scremin annehmen müssen, das Bleioleat sich mit Kaliumjodid umsetzt, wobei gelbes Bleijodid ausfällt. Wenn also Lipoidblei an irgendeiner Stelle deponiert ist, so kann es durch Kaliumjodid herausgelöst werden.

b) Versuche mit kolloiden Lösungen.

Von den Untersuchungen über den Einfluß der Kolloide auf die Löslichkeit der Bleisalze beschränke ich mich an dieser Stelle nur diejenigen wiederzugeben, die mit solchen Kolloiden angestellt wurden, denen in der Literatur eine Bedeutung für die Bleivergiftung zugeschrieben worden ist. Es waren dies außer Serum Galle und Lezithin; Galle, weil ihr ein besonders reichlicher Bleigehalt in Vergiftungsfällen zugesprochen worden ist, und weil auf diesem Wege zum Teil die Bleiausscheidung in den Darm stattfinden soll; Lezithin, weil auf Grund von Analysen eine besondere Affinität des Bleies zu der Hirnsubstanz, d. h. ihren Lipoiden, angenommen worden ist (was nach Straubs Auffassung jedoch nicht richtig ist).

Die Versuche wurden nahezu alle mit gleichen Lösungen angestellt, die deshalb hier näher angegeben werden: m/100 Bleiacetat; m/1 Kaliumjodid; Lezithinemulsion (0,5 g in 10 ccm Alkohol gelöst, auf 100 ccm Wasser aufgefüllt, Alkohol abgeblasen); n/1 sekundäres Natriumphosphat; n/1 Natriumkarbonat.

Versuch 1.

	ccm	ccm
Serum	6	—
H_2O	—	6
Bleiacetat . . .	0,5	0,5
Natriumphosphat	0,5	0,5
	Kolloide Lösung	Weißer Niederschlag

Versuch 2.

	ccm	ccm
Serum	6	—
H_2O	—	6
Bleiacetat . . .	0,5	0,5
Natriumkarbonat	0,5	0,5
	Kolloide Lösung	Weißer Niederschlag

d. h.: Wird zu einem Überschuß an Serum Bleiacetat und Natriumphosphat oder Natriumkarbonat gegeben, so bleibt das sich bildende Bleisalz in kolloider Lösung, während es in der Vergleichsprobe mit Wasser ausfällt.

Es ist wohl unnütz zu betonen, welche Wichtigkeit diese Tatsache zur Ergänzung und Bestätigung der Straubschen Untersuchungen hat. Die Frage, wie die Lösung der doch so schwer löslichen Bleisalze zu erklären sei, beherrschte eine Zeitlang die Literatur. Es braucht nur erinnert zu werden an die Untersuchungen über die Löslichkeit der Bleisalze in der Salzsäure des Magens, und an die Bemühungen Harnacks[1]), zu experimentellen Zwecken ein lösliches Bleisalz zu finden. Meine Versuche veranschaulichen, wie wir uns bei den Straubschen Versuchen die Überführung der den Tieren einverleibten schwer löslichen Bleisalze in die Körperflüssigkeiten vorzustellen haben. Wir dürfen annehmen, daß auch bei der Bleivergiftung des Menschen das Blei aus seinen Depots in ähnlicher Weise durch die Gegenwart des Kolloids gelöst wird.

Gleiche Verhältnisse ergeben Versuche in Galle und in Lezithin, wobei im Lipoid die kolloide Löslichkeit anscheinend geringer ist:

Versuch 3 und 4.

	ccm	ccm
Galle	6	6
Bleiacetat . . .	0,5	0,5
Natriumphosphat	0,5	—
Natriumkarbonat	—	0,5
	Kolloide Lösung	Kolloide Lösung

Versuch 5 und 6.

	ccm	ccm
Lezithin . . .	6	6
Bleiacetat . . .	0,5	0,5
Natriumphosphat	0,5	—
Natriumkarbonat	—	0,5
	Spur Niederschlag Kolloide Lösung	Spur Niederschlag Kolloide Lösung

1) Harnack, a. a. O., S. 8.

c) Versuche mit Kaliumjodid in kolloiden Lösungen.

Versuch 7.

	ccm	ccm
Serum	6	—
H_2O	—	6
Bleiacetat . . .	0,5	0,5
Kaliumjodid . .	0,2	0,2
	Kolloide Lösung	Gelber Niederschlag

Versuch 8.

	ccm
Bleiacetat . . .	0,5
Kaliumjodid . .	0,2
	Gelber Niederschlag

dazu Serum: 2,0 ccm Niederschlag bleibt,
4,0 » Niederschlag hellt auf,
8,0 » Lösung klar, kein Niederschlag;

d. h.: Bei Konzentrationsverhältnissen zwischen Bleiacetat und Kaliumjodid, die in Wasser zu einer ausgespochenen Fällung von gelbem Bleijodid führen, bildet sich im Serum eine kolloide Lösung.

Ferner: Aus Bleiacetat und Kaliumjodid gefälltes gelbes Bleijodid geht in einem Überschuß von Serum in kolloide Lösung.

Versuch 9.

	ccm	ccm
Serum	6	6
Bleiacetat . . .	0,5	0,5
Natriumphosphat	0,2	0,2
Kaliumjodid . .	—	0,2
Wasser	0,2	—
	Kolloide Lösung	Kolloide Lösung

d. h.: In Serum kolloid gelöste, in Wasser schwer lösliche Bleisalze bleiben auch auf Zusatz von Alkalijodid in kolloider Lösung.

Diese letzten Versuche verdienen deswegen noch etwas hervorgehoben zu werden, weil sie uns erklären, warum es weder F. Blum[1], noch Scremin gelungen ist, nach Einführung von Blei und Jodid in ein Versuchstier das gelbe Jodid in den Geweben nachzuweisen. Wir dürfen ihre Folgerung, daß Jod deshalb mit dem Blei in den Geweben nicht reagiere, als zu weitgehend ablehnen. Kolloide, speziell Serum können aber vor allem auch Bleisalz, das in Lösung gebracht ist, vor Fällung schützen, d. h. in Lösung halten. Das Gleichgewicht $K_2PbJ_4 \rightleftarrows PbJ_2 + 2KJ$ in Wasser wird z. B. im Sinne des oberen Pfeiles verschoben, wenn man die Menge des Lösungsmittels vermehrt, die molaren Konzentrationen an KJ herabsetzt (siehe oben). Man kann daher das in Überschuß von Jodid gelöste Bleijodid ausfällen, wenn man Wasser zufügt; die Fällung bleibt aber aus, wenn man nicht mit Wasser, sondern mit Serum oder einem anderen Schutzkolloid (Dispergens) verdünnt.

Liegt in der kolloiden Lösung ein Doppelsalz vor? Es hindert uns nichts, genau wie in den Lösungen auch in den Kolloiden bei genügendem Überschuß von Kaliumjodid ein komplexes Salz anzunehmen. Andererseits beweist der Versuch 8, daß auch das einfache gefällte gelbe Jodid in einem Überschuß von Serum ohne Überschuß von Kaliumjodid wieder in Lösung geht. Eine besondere Eigenschaft des Bleijodids ist es aber, daß es sehr leicht in feine Dispersion übergeführt werden kann; wenn Kolloide anwesend sind, durch diese, so daß eine kolloide Lösung resultiert; wenn überschüssiges Kaliumjodid vorhanden ist, unter Bildung von Komplexsalzen, so daß es zu einer molekular-dispersen Lösung kommt. Letzteres zu erreichen, d. h. eine Bleisalzlösung zu erzielen, ist offenbar das Ziel der von Melsens angegebenen Therapie. Daß sich das molekular lösliche Doppelsalz im Körper bilden könne, wurde in der Literatur entschieden bestritten (vgl. Buchheim und Scremin, a. a. O.). Man stieß sich wohl immer daran, daß es nur schwer gelingen könne, Kaliumjodid in genügendem Überschusse im Körper aufzuhäufen. Es ergibt sich aber aus den Straubschen Versuchen, daß die Kaliumjodidtherapie, insofern sie nicht die durch frühere anhaltende Insulte bereits hervorgerufenen Zustandsänderungen der Zellen aufheben will, sondern sich gegen die im Körper befindlichen Bleimengen, d. h. gegen die chemische Bleivergiftung im engeren Sinne, wendet, es nur mit ganz minimalen Mengen von Blei zu tun hat, gegen die ein Überschuß von Kaliumjodid wohl zu erzielen ist. Es handelt sich nicht darum, das

1) F. Blum, Wiener med. Wochenschr. 1904, Nr. 13.

ganze im Körper befindliche Blei in kurzer Zeit in Lösung zu bringen, sondern jeweils diejenige minimale Menge unschädlich zu machen, die im betreffenden Zeitpunkte durch den Körper fließt (Straub), d. h. am Deponierungsorte gelöst wird und mit den Gewebssäften die Zellen umspült. Es ist nach den erwähnten Versuchen ohne weiteres möglich, bei einem Konzentrationsüberschuß von Jodid gegen Blei, der in Wasser zu einer Fällung von Bleijodid führen würde, im Serum eine kolloide Lösung des Bleisalzes zu erhalten, die bei weiterer Zufuhr von Jodid auch molekular-dispers wird.

Versuche mit anderen Bleisalzen und mit anderen Lösungsmitteln (Galle z. B.) gaben, wie zu erwarten war, gleiche Ergebnisse. Beim Lezithin liegen die Verhältnisse nicht ganz so klar. Kolloide Lösungen von Bleiphosphat oder Karbonat plus Lezithin werden durch Zufügen von Kaliumjodid anscheinend getrübt; es fällt auch ein kleiner Niederschlag aus.

Weitere Untersuchungen sollten zeigen, wie sich die Verhältnisse bei der Dialyse ergeben:

Dialysen.

Kolloide Lösungen von Bleisalzen werden in Dialysenschläuchen gegen Wasser dialysiert, und zwar in folgenden quantitativen Verhältnissen:

Dialysiert gegen 100 ccm H_2O	ccm	ccm	ccm
Serum	30	30	30
Na_2CO_3 m/10	3,0	—	—
Neutr. Phosphatgemisch m/10	—	3,0	—
Pb-Acetat m/10	3,0	3,0	3,0
Kaliumjodid m/1	—	—	0,6

Es ergab sich, daß, wie nach den obigen Löslichkeitsversuchen zu erwarten war, das Jodid die Dialyse der Bleisalze beträchtlich fördert und damit den Transport bzw. die Elimination vorhandener Bleidepots im Körper begünstigt. Schon qualitativ war zu konstatieren, daß eigentlich nur das Dialysat des Jodids eine deutliche Schwärzung im H_2S-Strome zeigte. Auch quantitativ ließen sich nur im Dialysate des Jodids meßbare Bleimengen nachweisen, und zwar z. B. in 40 ccm Dialysat 40 mg Pb. Zur Analyse wurde eine bestimmte Menge der Dialysate mit konzentrierter Salpetersäure verascht, mit Lauge abgestumpft, in schwach saurer Lösung H_2S durchgeleitet und weiter behandelt nach dem schon oben erwähnten Verfahren[1]).

1) Fairhall, Ber. d. ges. exp. Physiol. und Pharmak. 1922, Bd. 14.

Zur Prüfung der

Adsorption

wurde eine Bleiacetatmenge je in einem Überschuß von Kaliumjodid und Wasser gelöst und eine abgewogene Menge pulverisierter Kohle zugesetzt:

m/100 Bleiacetat in ccm	Wasser in ccm	m/1 KJ in ccm	Tierkohle in g
1	9	—	0,5
1	—	9	0,5

Es wurden beide Proben 10 Minuten lang geschüttelt, in einer kleinen Menge nach dem Absetzen die Reaktion auf Schwefelwasserstoff geprüft, und, da sie in beiden Proben negativ ausfiel, beiderseits immer gleiche Quantitäten von Bleiacetat zugefügt, dann wie oben verfahren und beobachtet, in welcher Probe die Sulfidreaktion zuerst positiv ausfiel. Blei ließ sich zuerst in der jodhaltigen Probe nachweisen, wurde also darin von Tierkohle weniger leicht adsorbiert.

d) Gärungsversuche.

Es verlohnte sich schließlich zu prüfen, ob und in welcher Weise der Zusatz von Halogenid die Wirkung der Bleiionen auf lebende Zellen ändert. Ich habe deshalb über diesen Punkt besondere Versuche angestellt, und zwar benutzte ich als biologisches Testobjekt gewöhnliche Hefe und ihre Gärwirkung auf Glukose. Unpublizierte Versuche des hiesigen Instituts hatten gezeigt, daß sich mit diesen Substanzen Giftigkeitsunterschiede der Bleisalze scharf erkennen lassen.

Als Reagenzien dienten eine 10%ige Lösung gewaschener Hefe, eine 30%ige Lösung von Glukose, eine m/1 KJ-Lösung, eine m/10 Lösung von Bleiacetat. Gärungsröhrchen wurden mit gleichen Mengen Hefe und Glukose, variierten Mengen von Jodid, Chlorid und Blei versetzt, mit Wasser auf gleiche Teile aufgefüllt und die Kohlensäureentwicklung in regelmäßigen Zeitabständen gemessen.

Beginn 3 Uhr	$3^h\,15'$	$3^h\,20'$	$3^h\,25'$	$3^h\,35'$	$3^h\,40'$	$3^h\,45'$	$3^h\,50'$	$3^h\,55'$	$4^h\,00'$
0,5 KJ	0	Spur	Spur	1,0	2,0	3,0	3,8	4,4	5,0
0,5 KCl	0	»	0,4	2,0	3,1	4,0	4,6	5,2	—
1,0 Pb, 0,5 KJ	0,4	0,8	1,4	3,2	4,4	5,5	—	—	—
1,0 Pb, 0,5 KCl	Spur	0,2	0,6	2,0	3,0	4,0	4,6	5,2	—
0,3 KJ	0	0	Spur	0,4	1,9	2,6	3,4	4,1	5,0
0,3 KCl	0	0	»	0,8	1,9	2,8	3,4	4,2	5,0
1,0 Pb, 0,3 KJ	0,3	0,5	1,0	2,6	4,0	5,0	—	—	—
1,0 Pb, 0,3 KCl	Spur	Spur	0,4	2,0	3,4	4,4	5,0	—	—

Beginn 11h 05'	11h 20'	11h 25'	11h 30'	11h 35'	11h 40'	11h 45'	11h 50'	11h 55'	12h 00'	12h 05'	12h 10'
H_2O	0	Spur	Spur	0,2	0,6	1,2	2,0	2,8	3,7	4.2	5,0
H_2O	0	»	0,1	0,3	1,2	1,8	2,4	3,0	4,0	4,6	5,0
1,0 Pb-Azet.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1,0 Pb-Azet.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,6 KJ	0	Spur	Spur	0,2	0,6	1,4	2,4	3,0	4,0	4,8	—
0,6 KJ	0	»	»	0,2	0,6	1,4	2,4	3,0	4,0	4,8	—
0,6 KCl	0	»	0,05	0,2	1,1	1,8	2,8	3,4	4,4	5,0	—
0,6 KCl	0	»	0,4	0,6	1,9	2,6	3,4	4,0	5,0	—	—
1,0 Pb + 0,6 KJ	0,2	0,7	1,2	1,6	2,8	3,6	4,4	5,0	—	—	—
1,0 Pb + 0,6 KJ	0,2	0,8	1,2	1,6	2,8	3,6	4,4	5,0	—	—	—
1,0 Pb + 0,6 KCl	Spur	0,5	1,1	1,4	2,6	3,2	4,0	4,8	—	—	—
1,0 Pb + 0,6 KCl	»	0,4	1,0	1,3	2,2	3,0	3,8	4,4	—	—	—

Es ergibt sich aus diesen Versuchen, daß Zusatz von Jodid oder von Chlorid das an sich sehr wirksame Blei entgiften kann, und daß das ausgefällte Bleijodid jedenfalls ungiftig ist, was sich übrigens unter Berücksichtigung der Affinitäten und der Lösungsverhältnisse ohne weiteres erwarten ließ.

Bei den Konzentrationen, welche nötig sind, um das Bleijodid vollkommen in Lösung zu halten, wirkt Kaliumjodid selbst in dieser Versuchsanordnung schon so stark hemmend, daß die Versuche nicht eindeutig werden, um die Ungiftigkeit des komplexen Ions beweisen zu können.

Erfolgreicher waren Versuche, die im Anschluß an Untersuchungen über Hämolyse, über die aus unserem Institut demnächst von Frl. cand. med. Marg. Rohner und Dr. Franz Hermann berichtet werden soll, mit Hammelbluterythrocyten angestellt wurden. Das nachfolgende Protokoll, in dem A = Agglutination bedeutet und der Zahlenindex deren Grad angibt (1 = beginnend, 2 = deutlich, 3 = stark, 4 = vollständig), zeigt, daß Bleinitratlösung schnell vollständige Agglutination macht in wenig Kochsalz-, ebenso wie in reichlich Glukoselösung (I, II), diese Agglutination tritt aber spät und nur unvollständig ein, wenn in entsprechender Kochsalz- (IV) oder Glukosemenge (V) soviel Halogenid zugesetzt ist, daß das Bleichlorid wieder in Lösung gegangen ist (III), d. h. nicht mehr als Kation vorhanden ist. Damit ist gezeigt, daß die Wirkung von Blei auf protoplasmatische Gebilde durch Komplexbildung aufgehoben wird, was natürlich ganz allgemein gilt.

	I	II	III	IV	V
1 Tropfen Hammelblut +	1,0 ccm isotonische NaCl + 0,035 $Pb(NO_3)_2$	3,0 ccm isotonische Glukose + 0,035 $Pb(NO_3)_2$	3,0 ccm isotonische NaCl + 0,035 $Pb(NO_3)_2$	3,0 ccm isotonische NaCl	3.0 ccm isotonische Glukose
Sofort	—	A_1	—	—	—
Nach 3 Minuten	A_1	A_1	—	—	—
» 5 »	A_2	A_3	A_1	—	—
» 10 »	A_2	A_3	A_1	A_1	—
» 20 »	A_3	A_4	A_1	A_1	A_1
» 30 »	A_4	A_4	A_1	A_1	A_1
» 40 »	A_4	A_4	A_1	A_1	A_1
» 45 »	A_4	A_4	A_1	A_1	A_1
» 60 »	A_4	A_4	A_2	A_1	A_2
» 1 Std. 15 Min.	A_4	A_4	A_2	A_2	A_2
» 1 » 30 »	A_4	A_4	A_2	A_2	A_2

Die Jodide erscheinen, wie schon Melsens beobachtet hat, sehr rasch nach der Einnahme im Harn (nach Roux in $1^3/_4$ Minuten; Poulsson). Entsprechend können wir annehmen, daß das Jodion, wenn es in den Gewebssäften mit dem Blei in komplexe Bindung getreten ist, bzw. in eine in einem Überschuß von Jodid sogar molekular-disperse Modifikation übergeführt ist, es in dieser im Serum besonders leicht löslichen Form rasch zur Ausscheidung aus dem Körper kommt, wofür auch die leichtere Dialysierbarkeit dieses Salzes gegenüber Bleikarbonaten und Bleiphosphaten und seine erschwerte Adsorption gegenüber Bleiacetat sprechen.

In enger Anlehnung an die Ergebnisse der Straubschen Untersuchungen stellen sich also die physikalisch-chemischen Verhältnisse bei der chronischen Bleivergiftung und der Jodkalitherapie wie folgt dar:

Das in löslicher (Magensaft) oder unlöslicher (Inhalation) Form in den Körper gelangende Blei wird zunächst bei genügendem Überschuß deponiert, wie anzunehmen ist, als schwer lösliches Karbonat oder Phosphat. Als solches ist es aber im Serum bzw. dem CO_2-haltigen Plasma löslich und zwar in bedeutend höherem Grade, als dies aus der Löslichkeit in reinem Wasser erschlossen werden kann. Es sind dabei von Einfluß der Gehalt des Blutes an freier Kohlensäure, die die molekulare Löslichkeit erhöht, und ferner der physikalisch-chemische Zustand der eiweißhaltigen Gewebsflüssigkeiten, der die schwer löslichen Bleiverbindungen in kolloider Lösung hält. Kalium-

jodid bildet mit dem Blei eine in kolloiden Flüssigkeiten lösliche, bei genügendem Überschuß auch molekular-disperse Verbindung; dadurch wird die Dialysierbarkeit erhöht, die Adsorption des Bleies gehemmt, mit anderen Worten seine Ausscheidung gefördert.

Speziell für die Jodkalibehandlung der Bleivergiftung kann also gezeigt werden, daß der Chemiker Melsens mit glücklicher Intuition das richtige getroffen hat, als er durch die von ihm vorgeschlagene Maßnahme das zu erreichen suchte, was nach Straubs Versuchen in dem Kampfe gegen diese Vergiftung das rationellste ist, die Verweildauer des Bleies im Körper soweit als möglich abzukürzen.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.